

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG UBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61K 31/57, 31/565</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/17194</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>29. Juni 1995 (29.06.95)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/04274			(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, JP, KR, LT, LV, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. December 1994 (22.12.94)			
(30) Prioritätsdaten: P 43 44 462.8 22. December 1993 (22.12.93) DE			<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).			
(72) Erfinder: SPONA, Jürgen; Biliothstrasse 78, A-1190 Wien (AT). DÜSTERBERG, Bernd; Spirdingseestrasse 27, D-12307 Berlin (DE). LÜDICKE, Frank; Hopital Cantonal Universitaire, Clinic of Sterility and Gynaecologic Endocrinology, 32bis, boulevard de la Cluse, CH-1211 Geneva 4 (CH). FEICHTINGER, W.; Trauttmansdorffgasse 3a, A-1130 Wien (AT). ELSTEIN, Max; University of Manchester, Dept. of Obstetrics & Gynecology, Nell Lane, West Didsbury, Manchester M20 8LR (GB).			
<b>(54) Title: COMPOSITION FOR A CONTRACEPTIVE COMPRISING AN ESTROGEN AND A GESTAGEN</b>			
<b>(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG FÜR DIE EMPFÄGNISVERHÜTUNG UMFASSEND EIN ESTROGEN UND EIN GESTAGEN</b>			
<b>(57) Abstract</b>			
The invention concerns the use of a composition comprising an estrogen selected from 2.0-6.0 mg 17 $\beta$ -estradiol and 0.015-0.020 mg ethinyl estradiol and a gestagen selected from 0.05-0.075 mg gestodene, 0.075-0.125 mg levonorgestrel, 0.06-0.15 mg desogestrel, 0.06-0.15 mg 3-ketodesogestrel, 0.1-0.3 mg drospirenone, 0.1-0.2 mg cyproterone acetate, 0.2-0.3 mg norgestimate and >0.35-0.75 mg norethisterone, used to produce a dosage formulation for contraception for a woman of child-bearing age who has not reached premenopause by administering the dosage formulation during 23 or 24 days, beginning on day one of the menstrual cycle, followed by 5 or 4 pill-free or placebo days, over a complete 28-day cycle of administration, wherein the individual dosage formulations contain a constant amount of estrogen/gestagen throughout the 23 or 24 days. The invention also pertains to a combination oral contraceptive based on this composition.			
<b>(57) Zusammenfassung</b>			
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus 2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und 0,015 bis 0,020 mg Ethinylestradiol; und ein Gestagen ausgewählt aus 0,05 bis 0,075 mg Gestoden, 0,075 bis 0,125 mg Levonorgestrel, 0,06 bis 0,15 mg Desogestrel, 0,06 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel, 0,1 bis 0,3 mg Drospirenon, 0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat, 0,2 bis 0,3 mg Norgestimate und >0,35 bis 0,75 mg Norethisteron zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung für eine Frau im fertilen Alter, die die Praemenopause noch nicht erreicht hat, durch Verabreichung der Dosierungsform während 23 oder 24 Tagen, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus, gefolgt von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen, während insgesamt 28 Tagen im Verabreichungszyklus, wobei die einzelnen Dosierungsformen über alle 23 oder 24 Tage eine konstante Estrogen/Gestagenmenge enthalten, sowie ein monophasisches Kombinationsprodukt für die orale Kontrazeption auf der Basis dieser Zusammensetzung.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Zusammensetzung für die Empfängnisverhütung umfassend ein Estrogen und ein Gestagen.**

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die gemeinsame Verwendung von Estrogenen und Gestagenen zur Herstellung eines monophasischen Kombinationspräparates für die orale Kontrazeption und eine entsprechende, dieses monophasische Kombinationspräparat enthaltende Packung.

Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption sind bereits bekannt, beispielsweise Femovan(R) [DE-PS 2 546 062] oder Marvelon(R) [DE-OS 2 361 120]. Diese Präparate bestehen aus 21 wirkstoffhaltigen (Estrogen/Gestagen) Dosierungseinheiten und 7 wirkstofffreien Dragées (Blindpills; Placebos). Die täglich zu verabreichende Dosis ist jeweils gleich hoch (sogenannte Einphasen-Präparate) und bewirkt in der gesamten Einnahmezeit und in der Einnahmepause oder während der Einnahme der Placebos den erwünschten kontrazeptiven Effekt. Eine - in den meisten Präparaten - 7tägige Unterbrechung der Einnahme wirkstoffhaltiger Dosierungseinheiten wurde bis vor kurzem für notwendig gehalten, um eine zuverlässige Entzugsblutung auszulösen und damit eine zufriedenstellende Zykluskontrolle zu erreichen.

Andere Präparate, die mehr als 21, einen estrogenen und gestagenen Wirkstoff enthaltende, Dosierungseinheiten aufweisen und in denen die Einnahmepause teilweise (Izerman, Pasquale) oder ganz (Kuhl) durch estrogenhaltige Dosierungseinheiten überbrückt wird. Dabei ist es möglich, daß das ansonsten in oralen Kontrazeptiva enthaltene synthetische Estrogen Ethinylestradiol teilweise oder vollständig durch ein konjugiertes Estrogen, vorzugsweise Estradiol, ersetzt ist.

Niedrig dosierte, triphasische Kombinationspräparate zur hormonalen Kontrazeption, die 21 bis 24 bzw. 24 tägliche Estrogen/Gestagen-Dosierungseinheiten enthalten, gehen bereits aus den EP-As 0491 438 und 0 491 415 hervor. Gemäß der Lehre der EP-A 0 491 438 werden zunächst beginnend mit Tag 1 des Menstruationzyklus die zur Vervollständigung des im allgemeinen 28 tägigen Zyklus vorgesehenen Placebos eingenommen oder es ist zunächst ein pillenfreies Intervall ohne Einnahme jeglicher kontrazeptiver Steroide vorgesehen.

## 2

Ein Kombinationspräparat zur Substitutionstherapie und Kontrazeption für Frauen vor der Menopause (ab etwa dem 40. Lebensjahr) ist aus der EP-A-0 253 607 bekannt. Dieses Kombinationspräparat enthält ein Estrogen aus der Gruppe

17 $\beta$ -Estradiol,

Ethinylestradiol und

Mestranol

sowie ein Gestagen aus der Gruppe

Levonorgestrel,

Gestoden,

Desogestrel,

3-Ketodesogestrel und

Norethindron.

Eine so gewählte Zusammensetzung soll hormonelle Unregelmäßigkeiten in der Übergangsphase der Praemenopause ausgleichen und die durch die hormonelle Umstellung des weiblichen Organismus in dieser Phase bedingten Beschwerden lindern helfen. Gleichzeitig gewährleistet eine derartige Zusammensetzung einer praemenopausalen Frau den in diesem Lebensalter noch nötigen kontrazeptiven Schutz.

Die Entwicklung neuer oraler Kontrazeptiva für Frauen im fertilen Alter vor der Praemenopause war während der letzten zwanzig Jahre vor allem durch die Reduktion der Estrogen- und Gestagendosierungen gekennzeichnet.

Die Verringerung der täglichen Hormondosis wurde mit der Erwartung verbunden, die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren. Inzwischen erhobene epidemiologische Daten bestätigen den erwünschten Trend zur besseren Verträglichkeit niedriger dosierter Präparate bezogen auf kardiovaskuläre Komplikationen { (1.) Thorogood M, Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview; Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol 2: 3-16 (1993); (2.) Gerstman B B, Piper J M, Tomita D K, Ferguson W J, Stadel B V, Lundin F E; Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease, Am J E, Vol. 133, No 1, 32-36 (1991); (3.) Lidegaard O, Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study; BMJ Vol 306, 956-63 (1993); (4.) Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D., Oral contraceptives and venous

thromboembolism: findings in a large prospective study; BMJ, Vol 292, (1986); (5.) Mishell D R, Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives; Int J Fertil, 36 Suppl., 7 - 18 (1991)].

Es wird angenommen, daß vor allem zwischen der Höhe der Estrogendosis und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen ein Zusammenhang besteht. Einer extremen Verringerung der täglichen Estrogendosis steht jedoch der Erhalt der kontrazeptiven Wirksamkeit entgegen. Obwohl die ovulationshemmende Wirkung der niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva vorwiegend durch die gestagene Komponente hervorgerufen wird, leistet auch die estrogene Komponente einen erheblichen Beitrag zur zentralen Hemmwirkung und zur ovariellen Suppression (Ovulationshemmung). Darüber hinaus darf die tägliche Estrogendosis Grenzdosisbereiche nicht unterschreiten, damit eine zufriedenstellende Zykluskontrolle gewährleistet werden kann (Der Frauenarzt; 34, 7: 793(1993)).

Die zur Zeit auf dem Markt befindliche niedrigste in einem oralen Kontrazeptivum enthaltene Estrogendosis beträgt 20 µg Ethinylestradiol, kombiniert mit 150 µg Desogestrel (Mercilon). Obwohl die Zykluskontrolle dieses Präparates im Vergleich zu Präparaten mit höherer Estrogendosis erwartungsgemäß etwas schlechter ist, weist die hohe Akzeptanzrate von Mercilon auf eine geringe klinische Relevanz dieses Nachteils hin. Ein klinisch bedeutsames Problem stellt jedoch die in mehreren Studien übereinstimmend gemachte Beobachtung einer geringeren ovariellen Suppression des 20 µg Ethinylestradiol enthaltenden Präparates dar. Es kommt offensichtlich unter dieser sehr niedrigen Estrogendosis bei vielen Frauen zur Heranreifung von Follikeln, die mit Ultraschalluntersuchungen bzw. Hormonuntersuchungen nachgewiesen werden konnten [(6.) Lunell N O, Carlström K, Zador G, Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 250 µg levonorgestrel; Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 88: 17-21 (1979); (7.) Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber P R, Klinische Erfahrungen mit Mercilon und Marvelon unter besonderer Berücksichtigung der Ovar-Funktion; Geburtsh. und Frauenheilk. 51, 35-38, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1991); (8.) Strobel E, Behandlung mit oralen Kontrazeptiva; Fortschr. Med. 110 Jg. Nr. 20 (1992); (9.) Letter to Editor, Contraception 45: 519-521 (1992); (10.) Teichmann A T, Brill K, Can Dose Reduction of Ethinylestradiol in OCs jeopardize Ovarian Suppression and Cycle Control? Abstract Book, VIIIth World Congress on Human Reproduction, Bali, Indonesia (1993)].

Die durchgeführten Hormonbestimmungen zeigten, daß es sich um funktionelle Granulosazellen handelt, die 17 $\beta$ -Estradiol sezernieren. Jeder

Einnahmefehler bei Frauen mit deutlicher ovarieller Aktivität, also mit Follikelanreifungen, kann zu einem schnellen Anstieg der Gonadotropin-Produktion führen. Die Voraussetzungen für eine Ovulation wären somit vorhanden. Man schätzt, daß etwa ein Drittel der Frauen orale Kontrazeptiva innerhalb eines Anwendungsjahres unregelmäßig einnimmt (Gynpress, 1. Jahrgang, Nr. 3, 1990). Das Risiko einer Schwangerschaft ist deshalb insbesondere bei Einnahmefehlern unter den 20 µg Ethinylestradiol-Präparaten hoch.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist ein verbessertes monophasisches Kombinationspräparat für eine fertile Frau, die sich noch nicht in der Praemenopause befindet, enthaltend in jeder einzelnen Dosierungseinheit ein Estrogen und Gestagen, mit möglichst niedrigem Estrogengehalt in jeder einzelnen Dosierungseinheit, aber auch mit einem niedrigen Gesamthormongehalt pro Verabreichungszyklus.

Es wurde nun gefunden, daß eine ausgeprägte ovarische Suppression ohne häufige Follikelanreifungen bei niedriger täglicher Estrogendosierung, niedriger Gesamttestogen- sowie niedriger Gesamthormonmenge pro Verabreichungszyklus erreicht werden kann durch die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus

2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und  
0,015 bis 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

0,05 bis 0,075 mg Gestoden,  
0,075 bis 0,125 mg Levonorgestrel,  
0,06 bis 0,15 mg Desogestrel,  
0,06 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,  
0,1 bis 0,3 mg Drosipronon,  
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,  
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und  
>0,35 bis 0,75 mg Norethisteron

zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung für eine Frau im fertilen Alter, die die Praemenopause noch nicht erreicht hat, durch Verabreichung der Dosierungsform während 23 oder 24 Tagen, beginnend

am Tag eins des Menstruationszyklus (erster Tag der Menstruationsblutung), gefolgt von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen, während insgesamt 28 Tagen im Verabreichungszyklus.

Die einzelnen Dosierungsformen sollen dabei über alle 23 oder 24 Tage eine konstante Estrogen/Gestagenmenge enthalten.

Die Begriffe "Praemenopause" und "Menopause" werden im Rahmen vorliegender Erfindung im Sinne der konventionellen Definition gebraucht, siehe etwa "The Controversial Climacteric"; P.A. van Keep et al., Ed., MTP Press (1981), z.B. S. 9.

Die tägliche Hormondosis wird dabei auf sehr niedrigen Niveau gehalten, während die übliche 21tägige Einnahme um zwei oder drei Tage verlängert ist. Die verbleibenden 5 oder 4 Tage eines Zyklus werden vorzugsweise durch Placebos überbrückt, um Einnahmefehler zu vermeiden, oder durch 5 oder 4 einnahmefreie Tage.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft diese die Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und  
0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,  
>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg Desogestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,  
0,25 bis 0,30 mg Drospirenon,  
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,  
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und  
0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung wie vorstehend beschrieben.

## 6

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein monophasisches Kombinations-

produkt für die orale Kontrazeption, welches

(a) 23 oder 24 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und  
0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,  
>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg Desogestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,  
0,25 bis 0,30 mg Drospirenon,  
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,  
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und  
0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

und

(b) 5 oder 4 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß die tägliche Verabreichung der 23 oder 24 Dosierungseinheiten von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen gefolgt sein sollen, umfaßt.

Weitere erfindungsgemäße Ausführungsformen ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.

Ein gemäß der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugtes Kombinationspräparat umfaßt 23 Dosierungseinheiten.

Insbesondere bevorzugt ist ein 23 Dosierungseinheiten aufweisendes monophasisches Kombinationspräparat, enthaltend 20 $\mu$ g Ethinylestradiol und 75  $\mu$ g Gestoden in jeder Dosierungseinheit und 5 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzuzeigen, daß keine Dosierungseinheit oder eine Blindpille während der letzten 5 Tage des Menstruationszyklus verabreicht wird.

Die nachfolgend kurz beschriebene klinische Studie wurde mit Ethinylestradiol als Estrogen und Gestoden als Vertreter der Substanzklasse der erfindungsgemäß möglichen Gestagene durchgeführt.

Die 23tägige Gabe von 20 µg Ethinylestradiol in Kombination mit 75 µg Gestoden führt im Vergleich zur 21tägigen Gabe zu einer stärkeren ovariellen Suppression. In einer doppelblinden, randomisierten Studie an gesunden Frauen mit normaler Ovarfunktion erhielten Gruppen von je 30 Probandinnen das Kombinationspräparat entweder einmal täglich über 21 oder 23 Tage sowie an 7 bzw. 5 Tagen Placebos (um den Doppelblind-Charakter der Studie zu gewährleisten).

Die Behandlung begann nach einem ovulatorischen, unbehandelten Vorzyklus am 1. Tag der Menstruationsblutung des darauffolgenden Zyklus und erstreckte sich insgesamt über drei Behandlungszyklen. Mit einem unbehandelten follow-up-Zyklus wurde die Studie abgeschlossen.

Die ovarielle Suppression wurde anhand der Höhe der endogenen 17 $\beta$ -Estradiolspiegel und der Größe follikularer Strukturen gemessen. Die Ergebnisse zeigen, daß die 17 $\beta$ -Estradiolspiegel unter 23tägiger Einnahme des Prüfpräparates signifikant niedriger ( $p < 0.05$ ) waren im Vergleich zur 21tägigen Verabreichung (Abb. 1).

In Übereinstimmung mit diesem Befund war auch die Anzahl der Frauen mit Follikelanreifungen deutlich höher bei 21-maliger Gabe gegenüber der 23-maligen Applikation (Abb. 2).

Das lediglich um zwei Tage verlängerte Einnahmeintervall bewirkt überraschenderweise bei gleichbleibend niedriger Tagesdosis eine signifikant stärkere ovarielle Suppression. Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat erreicht somit die bisher für Präparate mit einem täglichen Gehalt von 30 µg Ethinylestradiol bekannte Wirksamkeit, obwohl die tägliche Ethinylestradioldosis um 33 % niedriger und auch die Gesamtdosis pro Zyklus um 27 % geringer ist.

Die Vorteile eines über 23 Tage zu verabreichenden Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption gegenüber den üblichen 21 Tage-Präparaten mit weniger als 30 µg Ethinylestradiol lassen sich wie folgt charakterisieren:

1. Eine signifikant geringere Häufigkeit von Follikelentwicklungen bei der Anwenderin (max. 13% bei Frauen, die das 23 Tage-Präparat gegenüber

max. 40% bei denen, die das 21 Tage-Präparat erhielten). Dies bedeutet eine größere kontrazeptive Zuverlässigkeit des 23 Tage-Präparates, insbesondere bei vorhergegangenen Einnahmefehlern. Die Gefahr von "Durchbruchsovulationen" ist geringer.

2. Das Auftreten von großen Follikeln von mehr als 30 mm Durchmesser ist äußerst selten. Die Entwicklung von ovariellen Zysten ist unter dem 23 Tage-Präparat im Vergleich zum 21 Tage-Präparat unwahrscheinlich.
3. Die Rekrutierung von dominanten Follikeln wird in der verkürzten einnahmefreien Pause unterdrückt.
4. Die endogenen 17 $\beta$ -Estradiolspiegel werden beim überwiegenden Teil der Anwenderinnen des 23 Tage-Präparates gut kontrollierbar supprimiert. Klinische Symptome wie Brustspannungen, das prämenstruelle Syndrom und Blutungsstörungen, die auf erhöhte und stark fluktuierende Estrogenspiegel zurückzuführen sind, werden unter dem 23 Tage-Präparat mit deutlich geringerer Häufigkeit beobachtet.

Zusammengefaßt kann eine um zwei (oder drei) Tage verlängerte Einnahme von in jeder täglichen Dosierungseinheit 20  $\mu$ g Ethinylestradiol enthaltenden Präparaten die genannten Vorteile erbringen, ohne daß die Tages-Dosis auf das bisher weitgehend verwendete Niveau von 30  $\mu$ g Ethinylestradiol angehoben werden muß.

Vorstehend genannte Vorteile, insbesondere eine bessere Unterdrückung der Follikelanreifung, lassen sich gemäß vorliegender Erfindung mit einem monophasischen Kombinationspräparat erreichen. Gegenüber einem mehrphasischen Präparat zeichnet sich ein monophasisches Präparat durch verschiedene Vorteile aus:

1. leichtere Herstellbarkeit
2. keine Pillenvertauschung aufgrund Nichtbeachtung der Einnahmerielenfolge
3. Menstruationsverschiebungen sind einfacher zu erreichen
4. die Einnahmehinweise sind für die Anwenderin leichter verständlich
5. die Packung bzw. der die Dosierungseinheiten enthaltende Blister braucht nicht mit einem Label zur Beachtung der Einnahmerielenfolge versehen zu sein.

Die Formulierung eines Estrogens und Gestagens für die erfindungsgemäße Verwendung oder für ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat erfolgt vollkommen analog wie es bereits für herkömmliche orale Kontrazeptiva mit 21tägiger Einnahmedauer der Wirkstoffe wie beispielsweise Femovan(R) (Ethinylestradiol/Gestoden) oder Microgynon(R) (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) bekannt ist.

Eine ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat enthaltende Packung ist ebenfalls analog wie Packungen für bereits bekannte, am Markt befindliche orale Kontrazeptiva aufgebaut mit der Abweichung, daß anstelle der üblichen 21, die aktiven Bestandteile enthaltenden, Dosierungseinheiten, nunmehr 23 oder 24 derartige Dosierungseinheiten und 5 oder 4 Blindpills vorhanden sind oder aber andere geeignete Hinweise enthalten, daß 5 oder 4 Tage bis zur Fortsetzung der Einnahme wirkstoffhaltiger Dosierungseinheiten zu überbrücken sind.

Im übrigen wird auf die in der EP-A 0 253 607 gemachten Angaben verwiesen, insbesondere auch auf die Angaben dort zur Bestimmung **equivalenter Mengen von Ethinylestradiol und 17 $\beta$ -Estradiol einerseits und verschiedener Gestagene wie Levonorgestrel, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel und Gestoden andererseits.**

Für weitere Einzelheiten zur Bestimmung von Dosisequivalenten verschiedener gestagener Wirkstoffe wird verwiesen auf "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie auf "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologie" 25: 231 - 240 (1992).

**Patentansprüche:**

1. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend ein Estrogen ausgewählt aus

2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und  
0,015 bis 0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

0,05 bis 0,075 mg Gestoden,  
0,075 bis 0,125 mg Levonorgestrel,  
0,06 bis 0,15 mg Desogestrel,  
0,06 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,  
0,1 bis 0,3 mg Drospirenon,  
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,  
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und  
>0,35 bis 0,75 mg Norethisteron

zur Herstellung einer Dosierungsform für die Empfängnisverhütung für eine Frau im fertilen Alter, die die Praemenopause noch nicht erreicht hat, durch Verabreichung der Dosierungsform während 23 oder 24 Tagen, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus, gefolgt von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen, während insgesamt 28 Tagen im Verabreichungszyklus.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Estrogen Ethinylestradiol ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Estrogen 17 $\beta$ -Estradiol ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gestagen Gestoden ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gestagen Levonorgestrel ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gestagen Cyproteronacetat oder Drosiprenon ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Dosierungsform ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und  
0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,  
>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg Desogestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,  
0,25 bis 0,30 mg Drosiprenon,  
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,  
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und  
0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

umfaßt.

8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Estrogen in einer Dosis von 20  $\mu$ g Ethinylestradiol oder einer äquivalenten Dosis von 17 $\beta$ -Estradiol und das Gestagen in einer Dosis von 75  $\mu$ g Gestoden oder einer äquivalenten Dosis von Levonorgestrel, Cyproteronacetat oder Drosiprenon vorliegt.

9. Monophasisches Kombinationsprodukt für die orale Kontrazeption, welches (a) 23 oder 24 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend ein Estrogen ausgewählt aus

>2,0 bis 6,0 mg 17 $\beta$ -Estradiol und  
0,020 mg Ethinylestradiol;

und ein Gestagen ausgewählt aus

>0,06 bis 0,075 mg Gestoden,  
>0,100 bis 0,125 mg Levonorgestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg Desogestrel,  
>0,10 bis 0,15 mg 3-Ketodesogestrel,  
0,25 bis 0,30 mg Drosipronon,  
0,1 bis 0,2 mg Cyproteronacetat,  
0,2 bis 0,3 mg Norgestimat und  
0,50 bis 0,75 mg Norethisteron

und

(b) 5 oder 4 Blindpillen oder andere Indikationen, um anzugeben, daß die tägliche Verabreichung der 23 oder 24 Dosierungseinheiten von 5 oder 4 pillenfreien oder Blindpillentagen gefolgt sein sollen, umfaßt.

10. Monophasisches Kombinationspräparat für die orale Kontrazeption nach Anspruch 9, wobei das Estrogen Ethinylestradiol ist.

11. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Gestagen Gestoden ist.

12. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Gestagen Levonorgestrel ist.

13. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, wobei das Gestagen Cyproteronacetat oder Drosipronon ist.

14. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9, wobei das Estrogen in einer Dosis von 20  $\mu$ g Ethinylestradiol oder einer äquivalenten Dosis von 17 $\beta$ -Estradiol und das Gestagen in einer Dosis von 75  $\mu$ g Gestoden

oder einer äquivalenten Dosis von Levonorgestrel, Cyproteronacetat oder Drospirenon vorliegt.

15. Monophasisches Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 9 bis 13, welches 23 Dosierungseinheiten und 5 Blindpills oder andere Indikationen, um anzugeben, daß keine Dosierungseinheit oder eine Blindpille während der letzten 5 Tage des Menstruationszyklus verabreicht wird, umfaßt.

16. Monophasisches Kombinationspräparat nach Anspruch 9, welches 23 Dosierungseinheiten, jeweils enthaltend 20 $\mu$ g Ethinylestradiol und 75  $\mu$ g Gestoden und 5 Blindpills oder andere Indikationen, um anzugeben, daß keine Dosierungseinheit oder eine Blindpille während der letzten 5 Tage des Menstruationszyklus verabreicht wird, umfaßt.

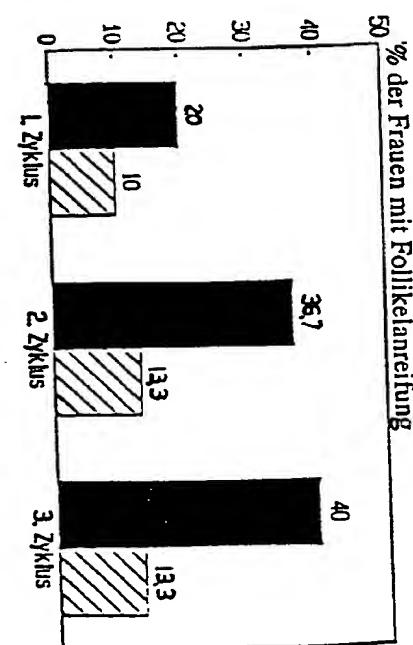
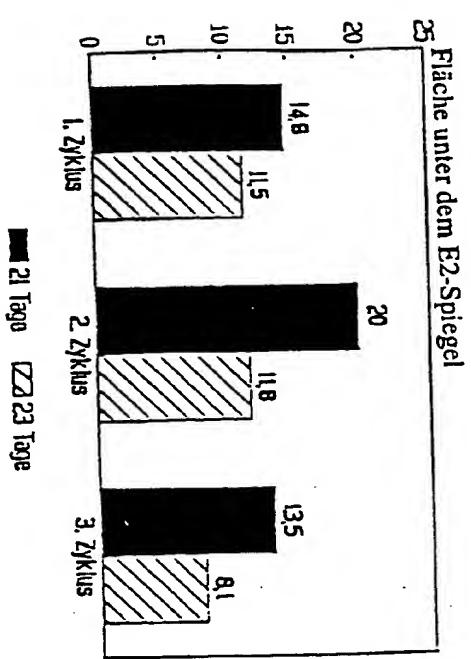


Abb. 1: Fläche unter dem  $17\beta$ -Estradiolspiegel bei Gruppen von 30 Frauen, die mit einem oralen Kontrazeptivum (75  $\mu$ g Gestoden + 20  $\mu$ g Ethynodiol) in 21- bzw. 23-tägigen Applikationsintervallen über drei Zyklen behandelt werden.

Abb. 2: Anzahl der Frauen in %, die unter 21- bzw. 23-tägiger Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum (75  $\mu$ g Gestoden + 20  $\mu$ g Ethynodiol) Follikelanreifungen (> 13 mm Durchmesser) zeigen.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Int. Application No  
PCT/EP 94/04274

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/57 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CONTRACEPTION, 43 (1). 1991. 23-33., MELIS G B ET AL 'A COMPARATIVE STUDY ON THE EFFECTS OF A MONOPHASIC PILL CONTAINING DESOGESTREL PLUS 20 MUG ETHYNODIENODIGESTOL A TRIPHASIC COMBINATION CONTAINING LEVONORGESTREL AND A MONOPHASIC COMBINATION CONTAINING GESTODENE OR COAGULATORY FACTORS' see abstract</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1,2,7-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search  27 April 1995	Date of mailing of the international search report  12.05.95
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Leherte, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 94/04274

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GENAZZANI, A. R., F. PETRAGLIA AND A. VOLPE (ED.). PROGRESS IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS; SECOND EUROPEAN WINTER CONFERENCE IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, MADONNA DI CAMPILIO, ITALY, MARCH 1989. XXVI+944P. PARTHENON PUBLISHING GROUP: CARNFORTH, ENGLAN, BILOTTA P ET AL 'MULTICENTER CLINICAL TRIAL ON THE NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING 20 MUG ETHYNODIOL' see page 748, paragraph 1 -----	1,2,7-10

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen  
PCT/EP 94/04274

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/57 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CONTRACEPTION, 43 (1). 1991. 23-33., MELIS G B ET AL 'A COMPARATIVE STUDY ON THE EFFECTS OF A MONOPHASIC PILL CONTAINING DESOGESTREL PLUS 20 MUG ETHYNODIENODIGESTROL A TRIPHASIC COMBINATION CONTAINING LEVONORGESTREL AND A MONOPHASIC COMBINATION CONTAINING GESTODENE ON COAGULATORY FACTORS' siehe Zusammenfassung ---	1,2,7-10 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1 Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. April 1995

12.05.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. sales Aktenzeichen  
PCT/EP 94/04274

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>GENAZZANI, A. R., F. PETRAGLIA AND A. VOLPE (ED.). PROGRESS IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS; SECOND EUROPEAN WINTER CONFERENCE IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, MADONNA DI CAMPILIO, ITALY, MARCH 1989. XXVI+944P. PARTHENON PUBLISHING GROUP: CARNFORTH, ENGLAN,</p> <p>BILOTTA P ET AL 'MULTICENTER CLINICAL TRIAL ON THE NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING 20 MUG ETHYNODREL-3' siehe Seite 748, Absatz 1</p> <p>-----</p>	1,2,7-10

1